

New application of recombinant human interleukin-1 beta in the ophthalmology field

Patent number: ES2067418
Publication date: 1995-03-16
Inventor: PASTOR JIMENO JOSE CARLOS (ES)
Applicant: UNIV VALLADOLID (ES)
Classification:
- international: A61K37/02
- european:
Application number: ES19930001611 19930716
Priority number(s): ES19930001611 19930716

Report a data error here

Abstract of **ES2067418**

New application of recombinant human interleukin-1 beta in the ophthalmology field. Recombinant human interleukin-1 beta has applications as a drug for the treatment of human intravitreal haemorrhages, which are an important cause of blindness. The aforesaid interleukin also has applications in the manufacture of drugs for the treatment of said haemorrhages in the form of intravitreal injections, intended to be administered by the transconjunctival route, with an interleukin dose of 1,000 biological units at most.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: **ES 2 067 418**

⑫ Número de solicitud: 9301611

⑬ Int. Cl.⁶: A61K 38/20

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **16.07.93**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.95**

Fecha de concesión: **27.09.95**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **01.11.95**

⑱ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.11.95

⑲ Titular/es: **Universidad de Valladolid**
Pl. Santa Cruz, nº 8
47002 Valladolid, ES

⑳ Inventor/es: **Pastor Jimeno, José Carlos**

㉑ Agente: **No consta**

㉒ Título: **Nueva aplicación de la interleukina-1 beta recombinante humana en el campo de la oftalmología.**

㉓ Resumen:

Nueva aplicación de la Interleukina-1 beta recombinante humana en el campo de la oftalmología.

La Interleukina-1 beta recombinante humana tiene aplicación como medicamento para el tratamiento de las hemorragias intravítreas humanas, las cuales constituyen una causa importante de ceguera.

Asimismo, la referida Interleukina tiene aplicación en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de dichas hemorragias en forma de inyecciones intravítreas, destinadas a administrarse vía transconjuntival, con dosis de Interleukina de 1000 unidades biológicas como máximo.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

DESCRIPCION

Campo técnico de la invención

Dentro del campo de la oftalmología existe un problema concreto de gran importancia que es el de las hemorragias intravítreas humanas, para cuyo tratamiento la presente invención propone con éxito una nueva aplicación de la Interleukina-1 beta recombinante humana, un producto de origen fisiológico pero obtenido actualmente con técnicas de Ingeniería Genética.

Estado de la técnica anterior a la invención

Las hemorragias vítreas masivas en seres humanos son una causa relativamente importante de ceguera teniendo su origen en múltiples enfermedades tales como las roturas retinianas, los desprendimientos posteriores de vítreo, las vasculitis retinianas, o las oclusiones venosas retinianas. Forrester (thesis, Glasgow, Scotland 1980) las considera como una causa de ceguera relativamente frecuente, afectando entre un 0,05 y un 0,35% de la población general en los países desarrollados.

La causa más frecuente sin ningún género de dudas, la constituye la retinopatía diabética que según diversas estadísticas (Morse y cols. Spontaneous vitreous hemorrhage-Arch. Ophthalmol. 1974; 92: 297-8, Honrubia y cols. Hemorragias en el cuerpo vítreo, 1982; 42:650-2) es la responsable de más del 50% de dichas hemorragias.

Esta complicación retiniana de la diabetes mellitus va en aumento ya que la enfermedad general afecta en estos momentos, según la OMS al 4% de la población general, pero se espera que en los próximos 10 años la frecuencia se eleve al 6%.

De ese porcentaje de diabéticos, aproximadamente el 50% van a desarrollar una retinopatía diabética, y de ellos el 10% son candidatos a padecer hemorragias en el vítreo.

A lo largo de los últimos cincuenta años, se han venido ensayando numerosas sustancias, de aplicación local o sistémica, encaminadas a favorecer la reabsorción de las hemorragias vítreas.

En 1949, Pirie (The effect of hyaluronidase injection on the vitreous humour of the rabbit, Br.J.Ophthalmol, 1949; 33:678-84) realizó algunos ensayos experimentales, introduciendo hialuronidasa en el vítreo de animales con el fin de licuarlo, pero las complicaciones que se derivaron de este procedimiento hicieron que fuera abandonado.

No obstante los intentos han continuado ininterrumpidamente y la lista de sustancias es prácticamente interminable. Así Hopen en 1954 (Use of parenteral trypsin in atcue inflammatory and thrombotic ocular disturbances, Am.J.Ophthalmol, 1954; 38:84-7) utilizó la tripsina de forma intramuscular en humanos. Schmek en 1955 (Vitreous hemorrhage absorption. Experimental study on rabbit eyes of the effects of intravitreal hyaluronidase and streptokinase-streptodornase and on the influence of ACTH and cortisone, Am.J.Ophthalmol, 39:677-83) la estreptokinasa y los corticoides, Boyer en 1958 (Studies on simulated vitreous hemorrhages. II. The effects of lytic enzymes, surface-active agents, and urea, Arch.Ophthalmol, 1958; 59:333-6) la colagenasa, la urea, la fenilhidrazina y

la saponina, Wise en 1966 (Treatment of experimental siderosis bulbi, vitreous hemorrhage, and corneal bloodstaining with deferoxamine, Arch.Ophthalmol. 1966; 75:698-707) la deferoxamina, Saxena en 1967 la alfa-quimotripsina, Williamson y Forrester en 1972 (Urokinase in the treatment of vitreous hemorrhage, Lancet, 1972; 2:488) la uroquinasa, Niebroj en 1974 (Effects of cryoapplication and papain on reabsorption of experimental vitreous hemorrhage, Klin. Ozn. 1974; 44:1063-6) la papaina, y más recientemente, en 1985 Morawiecki y Geursen (Treatment of vitreous hemorrhage in Rh-positive patients by intravitreal injection of anti-Rh-immunoglobulin, Ophthalmic. Res. 1985; 17:279-8) las inmunoglobulinas anti-Rh.

La mayoría de los productos se han ido aplicando de forma absolutamente empírica, por lo que no es de extrañar que no hayan tenido el efecto deseado y que, en algunos casos, se hayan producido graves alteraciones a nivel de las estructuras oculares, lo que ha hecho inviable su aplicación en los seres humanos.

Probablemente, de las sustancias que se han ido mencionando anteriormente, la única que ha mostrado cierta eficacia clínica ha sido la uroquinasa, enzima activador del plasminógeno y, por lo tanto, capaz de actuar estimulando una de las dos vías fisiológicas de la reabsorción de cualquier hemorragia.

Sin embargo algunos los problemas como el elevado coste de su purificación y cierta toxicidad corneal atribuida a la presencia de impurezas protéicas, han sido probablemente la causa de su poca utilización en la clínica humana.

En la actualidad, solo se reconocen dos técnicas terapéuticas con aplicación rutinaria en seres humanos; la crioaplicación transescleral y la vitrectomía.

Respecto a la crioaplicación, si bien es cierto que su uso se ha extendido, no lo es menos que se encuentra relacionada con un gran número de complicaciones tales como glaucomas neovasculares, rubeosis de iris, uveitis, ptosis bulbi, vitreo-retinopatías proliferantes, y sobre todo y fundamentalmente desprendimientos de retina traccionales, atribuidos a una hiperdosificación (Pastor. JC. La crioterapia como tratamiento inespecífico de las hemorragias vítreas. Arch. Soc. Esp. Oftal., 1986; 51:2038).

En experiencias realizadas por el solicitantes, en el año 1988, se pudo comprobar, tanto a nivel experimental (sobre conejos), como a nivel de la clínica humana, que la producción de una inflamación ocular, en este caso mediante crio-coagulación transescleral, activa los procesos de hemólisis y de fibrinólisis ejerciendo un efecto positivo sobre la reabsorción hemática.

Sin embargo, aunque este efecto de la aplicación de frío transescleral ha sido aprovechado en clínica humana, como tratamiento del problema de las hemorragias vítreas, su utilización masiva presenta como ya se ha indicado, una serie de problemas, complicaciones y efectos secundarios, derivados probablemente de la dificultad de crear una reacción inflamatoria Controlada.

Es posible que con una correcta evaluación preoperatoria de la interfase vítreoretina y una

correcta aplicación del frío, el número de complicaciones fuese menor, pero eso no está al alcance de todos los oftalmólogos, la mayoría de los cuales, por el contrario, sí tienen un aparato de crioadplicación a su disposición.

La otra alternativa terapéutica existente en la actualidad, para el tratamiento de las hemorragias en el vítreo, es la vitrectomía que exige un utillaje costoso, una capacitación técnica muy prolongada y consume mucho tiempo por paciente, coste que se incrementa extraordinariamente si se tienen en cuenta además los gastos de hospitalización que en este tipo de intervenciones suelen ser elevados.

Por lo tanto, sigue siendo necesario investigar en busca de soluciones más eficaces, con menos efectos secundarios y económicamente más asequibles que permitan tratar adecuadamente el problema de las hemorragias intravítreas humanas.

En esta línea es en la que precisamente la presente invención proporciona una nueva aplicación, hasta ahora desconocida e inesperada de la Interleukina-1 beta recombinante humana para solucionar de una forma eficaz, sencilla y económica el referido problema de las hemorragias intravítreas humanas y sus posibles complicaciones.

Descripción detallada de la invención

La presente invención, tal y como se indica en su título se refiere a una nueva aplicación de la Interleukina-1 beta recombinante humana en el campo de la oftalmología, concretamente para el tratamiento de las hemorragias intravítreas humanas.

Cuando se produce una hemorragia, se ponen en marcha una serie de mecanismos destinados a producir la coagulación de la sangre extravasada, múltiples y relacionados entre sí, de forma que se regulan y potencian entre ellos.

Uno de los más importantes es el de la fibrinólisis, uno de cuyos resultados finales es la producción de productos de degradación de fibrinógeno (PDF).

Los PDF son unos potentes agentes quimiotácticos que favorecen la respuesta inflamatoria y el acceso de células leucocitarias hasta el coágulo, que van a desarrollar la labor más importante en la reabsorción del coágulo lisando y fagocitando los restos de sangre extravasada (Stecher VI, sorkin E, The chemotactic activity of fibrin lysis products, *Int.Arch. Allergy*, 1972; 43:879-86).

El coágulo actúa, por consiguiente, como un foco inflamatorio que estimula la producción de los mediadores químicos de la inflamación, entre los cuales se encuentra la Interleukina-1.

Sin embargo en el vítreo tanto la fagocitosis como la fibrinólisis, se hayan deprimidas de forma fisiológica por lo que no resultan efectivas en un gran porcentaje de hemorragias, y la sangre tiende a permanecer (Forrester JV, Grierson I and Lee WR, The pathology of vitreous hemorrhage.II. Ultrastructure. *Arch. Ophthalmol*, 1979; 97:2368-74).

Así pues, una de las posibilidades teóricas de tratamiento de estos problemas, sería la de estimular esa reacción inflamatoria mediante la utili-

zación de los agentes fisiológicamente implicados en ella.

La interleukina-1, descrita originalmente por Gery y Waksman en 1972 (Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens.I. The responding cell, *J.Exp.Med.* 1972; 136:128-42) y plenamente caracterizada en 1979, está considerada como el principal mediador de la inflamación. Posee también otras numerosas actividades tales como la de actuar de mediador inmunitario, destacando entre ellas su actividad quimiotáctica sobre los polimorfonucleares (Le J and Vilcek J. Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1: Cytokines with multiple overlapping biological activities *Lab. Invest.* 1987;56:234-48).

Sus propiedades de amplificador de la respuesta inflamatoria, han sido utilizadas en Oftalmología para producir cuadros de iridociclitis (Rosenbaum y cols. ocular inflammatory effects of intravitreal interleukin-1, *Arch. Ophthalmol*, 1987; 105:1117-20), quimiotaxis en cámara anterior (Bhattacharjee y Kulkarni, ocular inflammation. In Bomford & Henderson.eds. *Interleukin-1, inflammation and disease. Research monographs in cell and tissue physiology.* Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, 1989) e incluso desprendimientos de retina traccionales (Ferrick y cols. Ocular inflammation stimulated by intravitreal interleukin-8 and interleukin-1, *Invest.Ophthalmol.Vis-Sci.* 1991; 32:1534-9). Sin embargo no se ha encontrado ninguna referencia a la utilización de esta sustancia para el tratamiento de las hemorragias intravítreas.

Hasta la fecha, la Interleukina-1 ha sido empleada en el campo de la Oftalmología, sólo a nivel experimental, como una sustancia capaz de provocar una fuerte reacción inflamatoria, y por lo tanto carente de actividad terapéutica. Para ello se han utilizado concentraciones relativamente elevadas habiéndose llegado incluso a las 12.500 unidades biológicas (Ferrick y Cols 1990).

Modos de realización de la invención

En la nueva aplicación objeto de la invención, se pretende utilizar la capacidad de quimiotaxis que presenta la Interleukina-1 con dosis muy bajas, desde luego muy inferiores a las mencionadas en el párrafo anterior.

De este modo, se han analizado los efectos de una inyección única, intravítrea de 15, 100 y 1000 unidades biológicas, habiéndose encontrado que todas ellas producen una aceleración en el proceso de reabsorción espontáneo de las hemorragias vítreas experimentales.

El tiempo medio de reabsorción de una hemorragia vítrea experimental, producida por la inyección en la cavidad vítrea del conejo, de 0,1 ml de sangre fresca autóloga, es del orden de las 6,1 semanas, que se ve reducido a 3,8 cuando se inyectan 15 unidades siendo algo mas corto cuando las cantidades son mayores.

Sin embargo el efecto no es dosis dependiente, registrándose prácticamente el mismo efecto con las dosis más bajas que con la concentración más elevada.

Por el contrario, las dosis de 100 y sobre todo la de 1000 unidades, provocan una reacción inflamatoria apreciable tanto en cavidad vítrea, como a nivel del segmento anterior, aunque no produ-

cen a nivel experimental, ningún tipo de lesiones permanentes, ni anatomopatológicas ni electrorretinográficas.

A la vista de estos resultados, obtenidos por el solicitante, se propone la utilización de inyecciones intravítreas, únicas, vía transconjuntival de concentraciones bajas de Interleukina-1 beta recombinante humana como tratamiento de las hemorragias de vítreo.

Dichas inyecciones intravítreas por vía transconjuntival, pueden efectuarse de forma ambula-

toria, con anestesia tópica, lo que evidentemente supone una revolución de los métodos de tratamiento actuales, aún el supuesto de que su efectividad fuese tan sólo del 50% (comparable por lo tanto con la de la crioterapia transcleral).

Además, la posibilidad de administrar dosis concretas, permite también reducir la aparición de efectos secundarios graves que son habituales con los otros procedimientos empleados en la actualidad.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Aplicación de la Interleukina-1 beta re-combinante humana en la fabricación de medi-

camentos para el tratamiento de las hemorragias intravítreas humanas en forma de inyecciones intravítreas destinadas a administrarse vía transconjuntival.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ ES 2 067 418

⑫ N.º solicitud: 9301611

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 16.07.93

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁵: A61K 37/02

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	OPHTALMIC RESEARCH, Vol. 25 (5), 1993; J.C. PASTOR y C. FERNANDEZ: "Efficacy of intravenous interleukin-1 in the reabsortion of experimental vitreous hemorrhage in rabbits" pág. 3302-3306 * Todo el documento *	1
A	WO-A-9012590 (STATE OF OREGON, STATE BOARD OF HIGHER EDUCATION, OREGON HEALTH SCIENCES UNIVERSITY) * Reivindicaciones 1-4,6-8,10 *	1
A	WO-A-9007932 (THE UNIVERSITY OF MELBOURNE) * Todo el documento *	1
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
El presente informe ha sido realizado <input checked="" type="checkbox"/> para todas las reivindicaciones <input type="checkbox"/> para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 24.11.94	Examinador N.,Urquía Fernández	Página 1/1